

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

**EP 0 770 391 A2**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:  
**02.05.1997 Bulletin 1997/18**

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **A61K 33/30, A61K 33/32,  
A61K 33/24, A61K 33/00**

(21) Numéro de dépôt: **96402181.0**

(22) Date de dépôt: **14.10.1996**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE ES FR GB IE IT LI NL SE**

• **Breton, Lionel**  
**78000 Versailles (FR)**

(30) Priorité: **26.10.1995 FR 9512657**

(74) Mandataire: **Lhoste, Catherine**  
**L'OREAL,**  
**D.P.I.,**  
**90 rue du Général Roguet**  
**92583 Clichy Cédex (FR)**

(71) Demandeur: **L'OREAL**  
**75008 Paris (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **de Lacharriere, Olivier**  
**75015 Paris (FR)**

(54) **Utilisation de sel de lanthanide, de manganèse, d'étain, de zinc ou d'yttrium, de cobalt, de baryum, de strontium dans des compositions pharmaceutiques**

(57) La présente invention se rapporte à une utilisation d'au moins un sel de lanthanides, de manganèse, d'étain, de zinc ou d'yttrium, de cobalt, de baryum, de strontium pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour traiter l'un au moins des symptômes associés aux différentes affections et/ou troubles

suivants : l'emphysème, la toux, les gastro-entérites, la gastrite, les troubles de la spasticité intestinale, l'incontinence vésicale, la cystite, les scléroses multifocales, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Korsakoff, l'ulcère gastrique, la maladie de Raynaud.

**EP 0 770 391 A2**

## Description

La présente invention se rapporte à l'utilisation d'au moins un sel de lanthanide, de manganèse, d'étain, de zinc ou d'yttrium, de cobalt, de baryum, de strontium pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour traiter l'un au moins des symptômes associés aux différentes affections et/ou troubles suivants: l'emphysème, la toux, les gastro-entérites, la gastrite, les troubles de la spasticité intestinale, l'incontinence vésicale, la cystite, les scléroses multifformes, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Korsakoff, l'ulcère gastrique, la maladie de Raynaud.

Il existe chez les mammifères des polypeptides appartenant à la famille des tachykinines qui induisent sur les fibres musculaires lisses des contractions rapides. Parmi les composés de cette famille on peut citer la neurokinine  $\beta$ , neurokinine  $\alpha$  et la substance P.

La substance P est un élément chimique polypeptidique (undécapeptide), élaboré et libéré par une terminaison nerveuse. La localisation de la substance P est spécifique des neurones, tant dans le système nerveux central que dans les organes à la périphérie. Ainsi, de très nombreux organes ou tissus reçoivent des afférences de neurones à substance P, il s'agit notamment des glandes salivaires, de l'estomac, du pancréas, de l'intestin (dans celui-ci, la distribution de la substance P est superposée au plexus nerveux intrinsèque de Meissner et d'Auerbach), du système cardio-vasculaire, de la glande thyroïde, de la peau, de l'iris et des corps ciliaires, de la vessie et bien évidemment des systèmes nerveux central et périphérique.

De par la distribution ubiquitaire de la substance P, de très nombreux désordres sont associés à un excès de synthèse et / ou de libération de substance P.

La substance P intervient notamment dans la transmission de la douleur (dentaire cutané, tympanique) et dans des maladies du système nerveux central (par exemple l'anxiété, les psychoses, les neuropathies, les troubles neurodégénératifs de type démence sénile d'Alzheimer, démence des sidéens, maladie de Parkinson, syndrome de Down, syndrome de Korsakoff, scléroses multiples, schizophrénie, maladies psychotiques), dans des maladies respiratoires (telles que par exemple les broncho-pneumonie, toux, emphysème, bronchiolite) et inflammatoires (telles que par exemple la polyarthrite rhumatoïde), dans des syndromes allergiques (tels que par exemple l'asthme, les rhinites allergiques, les pharyngites allergiques, l'urticaire, les dermatites eczémateuses), dans des maladies gastro-intestinales (telles que par exemple les ulcères, les colites, la maladie de Crohn, gastrites, gastro-entérites, spasticités intestinales), dans des troubles cardio-vasculaires, des troubles vasospastiques (tels que par exemple les migraines, la maladie de Raynaud), dans des désordres immunologiques, dans des troubles du tractus urinaire et ou génital (tels que par exemple l'incontinence, la cystite), dans des maladies rhumatisma-

les dans certaines maladies dermatologiques (telles que l'eczéma) et dans les affections ophtalmologiques (telles que par exemple les conjonctivites, les uvéites, les prurits oculaires, les blépharites, les douleurs oculaires et les irritations).

L'utilisation d'antagoniste de substance P est l'une des alternatives thérapeutiques efficaces dans toutes les affections citées ci-dessus.

Par antagoniste de substance P, on entend tout composé susceptible d'inhiber partiellement, voire totalement, l'effet biologique de la substance P. Particulièrement, pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste de substance P elle doit induire une réponse pharmacologique cohérente (incluant ou non sa fixation au récepteur de la substance P) notamment dans l'un des tests suivants :

- la substance antagoniste doit diminuer l'extravasation du plasma au travers de la paroi vasculaire induite par la capsaïcine ou par une stimulation nerveuse antidromique, ou bien
- la substance antagoniste doit provoquer une inhibition de la contraction des muscles lisses induites par l'administration de substance P.

A ce jour, des antagonistes de substance P sont utilisés pour traiter les désordres indiqués ci-dessus et sont cités dans de nombreux documents.

Cependant aucun de ces documents n'envisage, ni ne suggère qu'un sel de lanthanide, de zinc, d'yttrium, d'étain, de cobalt, de baryum, de strontium puisse avoir une activité antagoniste de substance P telle que définie ci-dessus et donc puisse être notamment utilisé pour traiter les douleurs associées aux symptômes associés aux différentes affections et/ou troubles indiqués ci-dessus.

En outre, il est connu du document FR-M-5394 un médicament contenant des crésols et du chlorure de strontium pour augmenter les propriétés antibactériennes et antimicrobiennes de ces crésols. Toutefois, ce document ne décrit ni ne suggère que le chlorure de strontium puisse diminuer voire éliminer, à lui seul, les symptômes tels que les irritations, douleurs, démangeaisons, picotements, causés par une quelconque maladie, ni diminuer voire supprimer ces mêmes symptômes causés par un produit irritant.

La demanderesse a découvert qu'un sel choisi parmi les sels de lanthanide, de manganèse, d'étain, de zinc, d'yttrium, de cobalt, de baryum, de strontium et leurs associations répond aux caractéristiques définies comme caractérisant un antagoniste de substance P.

L'invention concerne l'utilisation d'au moins un sel choisi parmi les sels de lanthanide, de manganèse, d'étain, de zinc, d'yttrium, de cobalt, de baryum, de strontium et leurs associations pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter l'une au moins des symptômes associés aux différentes affections et/ou troubles suivants : l'emphysème, la toux, les

gastro-entérites, la gastrite, les troubles de la spasticité intestinale, l'incontinence vésicale, la cystite, les scléroses multifformes, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Korsakoff, l'ulcère gastrique, la maladie de Raynaud.

Par lanthanide, on entend les éléments de numéro atomique  $z$  allant de 57 à 71, c'est-à-dire le lanthane, le cérium, le praséodyme, le néodyme, le prométhium, le samarium, l'euporium, le gadolinium, le terbium, le dysprosium, l'holmium, l'erbium, le thulium, l'ytterbium, le lutétium.

L'invention s'applique à tous les désordres liés à un excès de synthèse et/ou de libération de substance P cités précédemment.

Les sels utilisés peuvent être par exemple des carbonates, des bicarbonates, des sulfates, des glycérophosphates, des borates, des chlorures, des nitrates, des acétates, des hydroxydes, des persulfates ainsi que des sels d'acides (citrate, tartrate, lactate, malate) ou d'acides de fruits, ou encore des sels d'acides aminés (aspartate, arginate, glycocholate, fumarate) ou des sels d'acides gras (palmitate, oléate, caséinate, béténate).

De préférence, on utilise des chlorures et des nitrates avantageusement de zinc, de gadolinium, d'yttrium et de strontium.

Les sels peuvent être choisis parmi les sels de zinc, de baryum, de manganèse, d'yttrium, de strontium et leurs associations.

De façon préférée, le sel est un sel de strontium.

Selon l'invention, le sel peut être utilisé en une quantité allant de  $10^{-5}$  % à 20 % du poids total de la composition et préférentiellement en une allant de  $10^{-2}$  % à 15 % du poids total de la composition et mieux de 0,5 à 8 % du poids total de la composition.

Le sel peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée localement, instillée ou destinée au lavage. Selon le mode d'administration, cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

Pour une ingestion, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse hydroalcoolique ou huileuse ou de suspension huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, de microémulsions ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Pour l'injection locale, l'instillation ou le lavage, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, de suspension huileuse ou sous forme de sérum. Pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

Les quantités des différents constituants des com-

positions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

De façon connue, la composition pharmaceutique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine pharmaceutique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine pharmaceutique, et par exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydroscqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras, des acides gras (acide stéarique), des cires d'abeilles, de carnauba, et de la paraffine.

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>®</sup> 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyles (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommages naturelles et les argiles, et, comme

gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux ou bactériens et l'amidon.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoides ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamine, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides alpha et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;

- les antipelluculaires comme l'octopirox ou la pyri-thione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle
- les antiseptiques
- les antimétabolites.

De façon avantageuse, selon l'invention au moins un sel de lanthanide, de manganèse, d'étain, de zinc, d'yttrium, de cobalt, de baryum, de strontium peut être associé à des produits à effet irritant utilisés couramment dans le domaine pharmaceutique, produits qui sont parfois des actifs pharmaceutiques. La présence d'un antagoniste de substance P sous la forme d'au moins un sel de lanthanide, de manganèse, d'étain, de zinc, d'yttrium, de cobalt, de baryum, de strontium pour la fabrication d'une composition pharmaceutique comprenant un produit ayant un effet irritant permet d'atténuer fortement, voire de supprimer cet effet irritant.

Cela permet en outre d'augmenter la quantité d'actif à effet irritant par rapport à la quantité d'actif normalement utilisée, en vue d'une efficacité améliorée.

La présente invention a aussi pour objet un procédé de traitement thérapeutique des symptômes associés aux différentes affections et/ou troubles suivants : l'emphysème, la toux, les gastro-entérites, la gastrite, les troubles de la spasticité intestinale, l'incontinence vésicale, la cystite, les scléroses multifformes, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Korsakoff, l'ulcère gastrique, la maladie de Raynaud consistant à injecter, ingérer, instiller, appliquer une composition telle que définie précédemment.

Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

#### EXEMPLE 1 : Solution buvable

- Chlorure de strontium 0,5
- Excipient : qsp 100,00
  - Chlorure de sodium
  - Borate de sodium
  - Polysorbate 80
  - Acide borique
  - Eau

#### EXEMPLE 2 : Solution injectable localement

- Aspartate de baryum 1,00
- Excipient qsp 100,00
  - Chlorure de sodium
  - Glucose
  - Eau

#### EXEMPLE 3 : Solution buvable

- Chlorure de baryum 2,00

- Excipient qsp 100,00
  - Acide borique
  - Chlorure de sodium
  - Eau

## Revendications

1. Utilisation d'au moins un sel choisi parmi les sels d'yttrium, de lanthane, de cérium, de praséodyme, de néodyme, de prométhium, de samarium, d'euporium, de gadolinium, de terbium, de dysprosium, d'holmium, d'erbium, de thulium, d'ytterbium, de lutétium, d'étain, de zinc, de manganèse, de cobalt, de baryum ou de strontium pour la fabrication d'une composition pharmaceutique pour traiter l'un au moins des symptômes associés aux différentes affections et/ou troubles suivants : l'emphysème, la toux, les gastro-entérites, la gastrite, les troubles de la spasticité intestinale, l'incontinence vésicale, la cystite, les scléroses multifformes, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Korsakoff, l'ulcère gastrique, la maladie de Raynaud. 10
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les sels sont constitués d'ions choisis parmi les ions chlorure, borate, bicarbonate, carbonate, nitrate, hydroxyde, sulfate, glycérophosphate, les acides de fruit, les acides aminés. 15
3. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel est choisi parmi les sels de zinc, de baryum, de manganèse, d'yttrium, de strontium et leur associations. 20
4. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel est un sel de strontium. 25
5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les ions sont les ions chlorures, nitrates. 30
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel est utilisé en une quantité allant de  $10^{-5}$  % à 20 % du poids total de la composition. 35
7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel est utilisé en une quantité représentant de  $10^{-2}$  % à 15 % du poids total de la composition. 40
8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend de plus au moins un actif pharmaceutique différent des sels. 45

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que la composition contient, en outre, au moins un actif choisi parmi un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, antiviraux anti-inflammatoires, antiprurigineux, anesthésiques, kératolytiques, anti-radicaux libres, anti-séborrhéiques, antipelluculaires, antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée. 5
10. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition se présente sous forme d'une solution aqueuse, huileuse, hydroalcoolique, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile, d'une microémulsion, d'un gel aqueux anhydre, d'un sérum, d'une dispersion de vésicules. 10



Europäisches  
Patentamt  
European Patent  
Office  
Office européen  
des brevets

**Description of EP0770391**

**Print**

**Copy**

**Contact Us**

**Close**

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

The present invention refers to the use of at least a strontium, barium, cobalt, yttrium or zinc, tin, manganese, lanthanide salt for the preparation of a pharmaceutical composition to treat one at least symptoms associated with the different complaints and/or following disorders: emphysema, cough, gastro-enteritis, the gastrite, disorders of the intestinal spasticity, vesical incontinence, cystitis, scleroses multiform, the disease of Parkinson, the disease of Alzheimer, the syndrome of Korsakoff, the gastric ulcer, the disease of Raynaud.

There exists in the mammals of polypeptides belonging to the family of the tachykinins which induce on smooth muscular fibres of the rapid contractions. Among the compounds of this family one can quote the neurokinine beta, neurokinine alpha and the P. substance.

The substance P is a polypeptide element chemical (undecapeptide), elaborate and released by a nervous termination. The localization of the substance P is specific neurons, as well in the central nervous system as in the members with the periphery. Thus, from very many members or fabrics receive afférences of neurons with substance P, it acts especially of salivary glands, the stomach, the pancreas, the intestine (in this one, the distribution of the substance P is superimposed on the intrinsic nervous plexus of Meissner and Auerbach), of the cardiovascular system, thyroid gland, the skin, the iris and the ciliary bodies, the bladder and obviously of the nervous systems central and peripheral.

From the distribution ubiquitaire of the substance P, very many disorders are associated an excess of synthesis and/or release of P. substance.

▲ top The substance P intervenes especially in the transmission of the pain (dental subcutaneous, tympanic) and in diseases of the central nervous system (for example the anxiety, the psychoses, the neuropathies, neurodegenerative disorders of insanity senile type of Alzheimer, insanity of the sidéens, disease of Parkinson, syndrome of Down, syndrome of Korsakoff, scleroses multiple, schizophrenia, psychotic diseases), in respiratory diseases (such as for example the broncho-pneumonia, cough, emphysema, bronchiolite) and inflammatory (such as for example the rheumatoid polyarthrite), in allergic syndromes (such as for example the asthma, the rhinitides allergic, allergic pharyngitides, urticaria, the eczematous dermatites), in gastro-intestinal diseases (such as for example the ulcers, the colites, the disease of Crohn, gastrites, gastro-enteritis, spasticities intestinal), in cardiovascular disorders, hoop nets vasospastic (such as for example the migraines, the disease of Raynaud), in immunologic disorders, disorders of the urinary and or genital tract (such as for example incontinence, cystitis), in rheumatic diseases in certain dermatological diseases (such as eczema) and in the ophthalmological complaints (such as for example the ocular conjunctivites, uvéites, prurits, the ocular blépharites, pains and irritations).

The use of antagonist of substance P is one of the effective therapeutic alternatives in all the complaints quoted above.

By antagonist of substance P, one understands any compound capable to inhibit partially, even completely, the biological effect of the P. substance. Particularly, so that a substance is recognized as an antagonist of substance P it must induce a coherent pharmacological response (including or not its fixing with the receiver of the substance P) especially in one of the following tests:

the antagonistic substance must decrease the extravasation of plasma through the induced vascular wall by capsaicin or a antidromic nervous stimulation, or else

the antagonistic substance must cause an inhibition of the contraction of the smooth muscles induced by the administration of P. substance.

To date, of the antagonists of substance P are used to treat the indicated disorders above and are quoted in many documents.

However none of these documents considers, nor suggests only one cobalt, tin, yttrium, zinc, lanthanide salt, of barium, of strontium can have an antagonist activity of substance P such as defined above and thus can be especially used to treat the pains associated with the symptoms associated with the different complaints and/or indicated disorders above.

Moreover, it is known document FR-M-5394 a medicament containing of strontium cresols and chloride to increase the properties antibactériennes and antimicrobic of these cresols. However, this document describes neither does not suggest that the strontium chloride can even decrease to eliminate, with him single, the symptoms such as irritations, pains, itchings, picotements, caused by any disease, nor to even decrease to remove these same symptoms caused by an irritating product.

The applicant has exposed that a salt chosen among strontium, barium, cobalt, yttrium, zinc, tin, manganese, lanthanide salts and their associations answers the defined characteristics like characterizing an antagonist of P. substance.

The invention relates to the use of at least a salt chosen among strontium, barium, cobalt, yttrium, zinc, tin, manganese, lanthanide salts and their associations for the preparation of a pharmaceutical composition intended to treat one at least symptoms associated with the different complaints and/or following disorders: emphysema, cough, gastro-enteritis, the gastrite, disorders of the intestinal spasticity, vesical incontinence, cystitis, scleroses multiform, the disease of Parkinson, the disease of Alzheimer, the syndrome of Korsakoff, the gastric ulcer, the disease of Raynaud.

By lanthanide, one understands the elements of going atomic number Z from 57 to 71, i.e. lanthanum, the cerium, praseodymium, the neodymium, promethium, the samarium, the europium, gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium, the lutetium.

The invention applique with all the linked disorders with an excess of synthesis and/or release of substance P quoted previously.

Salts used can be for example carbonates, bicarbonates, sulphates, glycérophosphates, borates, chlorides, nitrates, acetates, hydroxides, persulphates as well as salts of  $\alpha$ -hydroxyacides (citrate, tartrate, lactate, malate) or acids of fruits, or of salts of amino acids (aspartate, arginate, glycocholate, fumarate) or salts of fatty acids (palmitate, oleate, caseinate, behenate).

Preferably, one uses chlorides and nitrates preferably of zinc, gadolinium, yttrium and strontium.

Salts can be selected among strontium, yttrium, manganese, barium, zinc salts and their associations.

In a preferred way, salt is a strontium salt.

According to the invention, salt can be used in a quantity going of 10< -5> % at 20% of the total weight of the composition and preferably in going from 10< -2> % at 15% of the total weight of the composition and better from 0,5 to 8% of the total weight of the composition.

Salt can be used in a composition which must be introduced, injected locally, instilled or intended for washing. According to the mode of administration, this composition can arise in all the Galenic forms normally used.

For an ingestion, the composition can have the form especially hydroalcoholic or oily aqueous solution or of oily suspension or dispersion of the lotion type or serum, emulsions of liquid or semi-fluid consistency of the milk type, obtained by dispersion of a fatty phase in an aqueous phase (H/E) or conversely (E/H), or suspensions or emulsions of soft consistency of the cream-coloured type or freezing aqueous or anhydrous, microemulsions or of microcapsules or microparticles, or vesicular dispersions of type ionic and/or nonionic. These compositions are prepared according to conventional methods'.

For the local injection, the instillation or washing, the composition can be presented in the form of aqueous lotion, of oily suspension or in the form of serum. For ingestion, it can be presented in the form of capsules, of granulated or syrups or tablets.

The quantities of the different components of the compositions according to the invention are those conventionally used in the fields considered.

The compositions can also be conditioned in the form of composition for aerosol also including/understanding a propellant agent under pressure.

When the composition is an emulsion, the proportion of the fatty phase can go from 5% to 80% in weight, and preferably from 5% to 50% in weight compared to the total weight of the composition. Oils, the waxes, the emulsifier ones and the coémulsionnants used in the composition in the form of emulsion are selected among those conventionally used in the cosmetic field. The emulsifier one and coémulsionnant it are present, in the composition, in a proportion going from 0,3% to 30% in weight, and preferably from 0,5 to 20% in weight compared to the total weight of the composition. The emulsion can, moreover, contain lipidic blisters.

When the composition is an oily solution or gel, the fatty phase can represent more than 90% of the total weight of the composition.

In a known way, the pharmaceutical composition can also contain usual adjuvants in the pharmaceutical field, such as gelling hydrophilic the or lipophilic ones, the hydrophilic or lipophilic additives, the conservatives, the antioxydants, the solvents, the perfumes, the loads, the filters, the absorbers of odor and the colouring matters. The quantities of these different adjuvants are those conventionally used in the pharmaceutical field, and for example from 0,01% to 20% of the total weight of the composition. These adjuvants, according to their nature, can be introduced into the fatty phase, the aqueous phase and/or the lipidic spherules.

Like usable oils or waxes in the invention, one can quote inorganic oils (petroleum jelly oil), vegetal oils (liquid fraction of the butter of shea tree, sunflower oil), animal oils (perhydrosqualene), oils of synthesis (oil of Purcellin), oils or waxes siliconées (cyclométhicone) and fluorinated oils (perfluoropolyéthères), the waxes of bee, carnauba or paraffin. One can add to these oils of fatty alcohols, of the fatty acids (stearic acid), of waxes of bees, carnauba, and paraffin.

Like emulsifier usable in the invention, one can quote for example glycerol stearate, the polysorbate 60 and the mixture of PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate sold under the denomination of Tefose< R> 63 by the Gattefosse company.

Like usable solvents in the invention, one can quote less alcohols, especially ethanol and the isopropanol, the propylene glycol.

Like gelling hydrophilic usable in the invention, one can quote the polymeric carboxyvinylques ones (carbomer), the acrylic copolymers such as acrylate copolymers/alkylacrylates, polyacrylamides, polysaccharides such as the hydroxypropylcellulose, the natural gums and the clays, and, like gelling lipophilic, one can quote the clays modified like the bentones, salts fatty acid metals like aluminium stearates and hydrophobic silica, ethylcellulose, polyethylene.

The composition can contain other the active hydrophilic ones like proteins or the hydrolysats of protein, the acids amino, polyols, urea, Al, sugars and the derivatives of sugar, the vitamins hydrosoluble, the vegetal or bacterial extracts and the starch.

Like active lipophilic, one can use the rétinol (vitamin A) and his derivatives, tocopherol (vitamin E) and his derivatives, the essential fatty acids, the ceramides, essential oils.

Among these active agents, one can quote as example:

agents modulating differentiation and/or the proliferation and/or the subcutaneous pigmentation such as the retinoic acid and its isomeric, the rétinol and its esters, the vitamin D and its derivatives, oestrogens such as oestradiol, kojic acid or hydroquinone; antibactériens such as phosphate of clindamycin, the érythromycine or the antibiotic ones of the class of the tétracyclines; pesticides, in particular the metronidazole, the crotamiton or the pyrethrinoid ones; the antifongiques ones, in particular compounds belonging to the class of imidazols such as the éconazole, the kétoconazole or the miconazole or their salts, the compounds polyenes, such as the amphotéricine B, the compounds of the family of Al, such as the terbinafine, or the octopirox; antiviral agents such as the acyclovir; the agents stéroïdal anti-inflammatoire drugs, such as hydrocortisone, the valerianate of bétaméthasone or the propionate of clobétasol, or the agents not-stéroïdal anti-inflammatoire drugs such as ibuprofene and its salts, the diclofénac and its salts, acetylsalicylic acid, the acetaminophen or glycyrrhétinic acid; anaesthetic agents such as the hydrochlorate of lidocaïne and its derivatives; antiprurigineux agents like the thénaïne, the triméprazine or the cyproheptadine; agents keratolytic such as the acids  $\alpha$  and  $\beta$ -hydroxy-carboxylic or  $\beta$ -ketocarboxylic, their salts, amides or esters and

particularly the hydroxyacides such as the glycolic acid, the lactic acid, the salicylic acid, the citric acid and of general manner acids of fruits, and the N-octanoyl-5-salicylic acid;  
anti-radical agents free, such as alpha-tocopherol or its esters, the superoxyde dismutases, unquestionable chelating of metals or the ascorbic acid and its esters;  
the antiséborrhéiques ones such as progesterone;  
antipelliculaires like the octopirox or the pyrithione of zinc;  
the antiacnéiques ones like the retinoic acid or peroxide of benzoyl  
disinfectants  
antimétabolites.

In a beneficial way, according to the invention at least a strontium, barium, cobalt, yttrium, zinc, tin, manganese, lanthanide salt can be associated products for irritating purpose used currently in the pharmaceutical field, products which are sometimes the active pharmaceutical ones. The presence of an antagonist of substance P in the shape of at least a strontium, barium, cobalt, yttrium, zinc, tin, manganese, lanthanide salt for the manufacture of a pharmaceutical composition including/understanding a product having an irritating effect makes it possible to attenuate highly, to even remove this irritating effect.

That makes it possible moreover to increase the quantity of active for irritating purpose compared to the quantity of active normally used, for an improved effectiveness.

The present invention also has as an object a therapeutic process of treatment of the symptoms associated with the different complaints and/or following disorders: emphysema, cough, gastro-enteritis, the gastrite, disorders of the intestinal spasticity, vesical incontinence, cystitis, scleroses multiform, the disease of Parkinson, the disease of Alzheimer, the syndrome of Korsakoff, the gastric ulcer, the disease of Raynaud consisting to previously inject, introduce, instill, apply a composition such as defined.

The following examples and compositions illustrate the invention without limiting it at all. In the compositions the indicated proportions are percentages in weight.

#### EXAMPLE 1: Drinkable solution

Strontium 0,5 chloride  
Excipient: qsp 100,00  
Sodium chloride  
Sodium borate  
Polysorbate 80  
Boric acid  
Water

#### EXAMPLE 2: Injectable solution locally

Barium 1,00 aspartate  
Excipient qsp 100,00  
Sodium chloride  
Glucose  
Water

#### EXAMPLE 3: Drinkable solution

Barium 2,00 chloride  
Excipient qsp 100,00  
Boric acid  
Sodium chloride  
Water





Europäisches  
Patentamt  
European Patent  
Office  
Office européen  
des brevets

[Claims of EP0770391](#)
[Print](#)
[Copy](#)
[Contact Us](#)
[Close](#)

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

1. Use of at least a salt chosen among strontium or barium, cobalt, manganese, zinc, tin, lutetium, ytterbium, thulium, erbium, holmium, dysprosium, terbium, gadolinium, europium, samarium, promethium, neodymium, praseodymium, cerium, lanthanum, yttrium salts for the manufacture of a pharmaceutical composition to treat one at least symptoms associated with the different complaints and/or following disorders: emphysema, cough, gastro-enteritis, the gastrite, disorders of the intestinal spasticity, vesical incontinence, cystitis, sclerosis multifactorial, the disease of Parkinson, the disease of Alzheimer, the syndrome of Korsakoff, the gastric ulcer, the disease of Raynaud.

2. Utilisation according to claim 1, characterized in that salts consist of ions chosen among the ions chloride, borate, bicarbonate, carbonate, nitrate, hydroxide, sulphate, glycérophosphate, fruit the acids, acid amino.

3. Use according to one of the preceding claims, characterized in that salt is selected among strontium, yttrium, manganese, barium, zinc salts and their associations.

4. Use according to one of the preceding claims, characterized in that salt is a strontium salt.

5. Use according to one of the preceding claims, characterized in that the ions are the ions chlorides, nitrates.

6. Use according to any of the preceding claims, characterized in that salt is used in a quantity going of 10< -5> % at 20% of the total weight of the composition.

7. Utilisation according to one of the preceding claims, characterized in that salt is used in a quantity representing of 10< -2> % at 15% of the total weight of the composition.

▲ [top](#) 8. Use according to one of the preceding claims, characterized in that the composition includes/understands moreover at least active pharmaceutical different of salts.

9. Use according to claim 8, characterized in that the composition contains, moreover, at least active selected among an agent chosen among the antibacterial agents, pesticides, antifongic, antiviral anti-inflammatory drugs, antiprurigineux, anaesthetic, keratolytic, anti-radical free, anti-séborrhéiques, antipelluculaires, antiacneic and/or agents modulating differentiation and/or the proliferation and/or the subcutaneous pigmentation.

10. Use according to one of the preceding claims, characterized in that the present composition in the form of a solution aqueous, oily, hydroalcoholic, of an emulsion oil-in-water or water-in-oil, a microemulsion, an anhydrous aqueous gel, a serum, a dispersion of blisters.

# Use of salts of lanthanide, tin, zinc, manganese, yttrium, cobalt, strontium in pharmaceutical compositions

**Publication number:** EP0770391 (A2)

**Publication date:** 1997-05-02

**Inventor(s):** DE LACHARRIERE OLIVIER [FR]; BRETON LIONEL [FR] +

**Applicant(s):** OREAL [FR] +

**Classification:**






**- international:** **A61K9/08; A61K9/107; A61K31/19; A61K31/195; A61K31/28; A61K31/295; A61K31/315; A61K31/32; A61K31/66; A61K33/00; A61K33/14; A61K33/24; A61K33/30; A61K33/32; A61P1/00; A61P1/04; A61P11/00; A61P11/14; A61P13/02; A61P15/00; A61P25/00; A61P25/28; A61P43/00; A61K9/08; A61K9/107; A61K31/185; A61K31/28; A61K31/66; A61K33/00; A61K33/14; A61K33/24; A61K33/30; A61K33/32; A61P1/00; A61P11/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P25/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K33/30; A61K33/00; A61K33/24; A61K33/32**

**- European:** A61K33/00; A61K33/24; A61K33/30; A61K33/30; A61K33/32; A61K33/32

**Application number:** EP19960402181 19961014






**Priority number(s):** FR19950012657 19951026

## Also published as:

 EP0770391 (A3)  
 EP0770391 (B1)  
 NO964516 (A)  
 JP9169656 (A)  
 FR2740342 (A1)

[more >>](#)

## Cited documents:

 EP0068854 (A1)  
 EP0093538 (A1)  
 EP0234733 (A1)  
 EP0135312 (A2)  
 EP0085579 (A2)

## Abstract of **EP 0770391 (A2)**

Use of at least one salt of yttrium, lanthanum, cerium, praseodymium, neodymium, promethium, samarium, europium, gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium, lutetium, tin, zinc, manganese, cobalt, barium and/or strontium is claimed for the prepn. of a compsn. for treating at least the symptoms associated with emphysema, cough, gastro-enteritis, gastritis, intestinal spasticity disorders, urinary incontinence, cystitis, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Korsakoff syndrome, gastric ulcer and Raynaud's disease.

.....  
 Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide